



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX

Juin 2011

Service Evaluation des Médicaments

Service Evaluation des Dispositifs

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE	3
GROUPE DE TRAVAIL.....	4
GROUPE DE LECTURE	5
SYNTHÈSE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10

ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par Romain AUBOURG (chef de projet, service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 36, r.aubourg@has-sante.fr) avec la collaboration de Sandrine BOUCHÉ (chef de projet, service évaluation des dispositifs) et de Jade PUTZOLU (chef de projet, service évaluation des médicaments).

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Sophie Despeyroux, documentaliste, et Renée Cardoso, assistante documentaliste.

M^{me} Stéphanie LUZIO a participé à l'organisation des réunions du groupe de travail et était en charge des travaux de secrétariat.

Chef du service évaluation des dispositifs : Docteur Catherine DENIS (tél. : 01 55 93 37 40, e-mail : c.denis@has-sante.fr).

Adjoint au chef de service : Hubert GALMICHE (tél. : 01 55 93 37 48, e-mail : h.galmiche@has-sante.fr).

Chef du service évaluation des médicaments : Docteur Anne D'ANDON.

Chef du service documentation : Frédérique PAGÈS.

GROUPE DE TRAVAIL

- D^r X Armoiry, pharmacien hospitalier, Lyon ;
- D^r T. Bège, chirurgien digestif, Marseille ;
- P^r F. Chapuis, méthodologiste, Lyon ;
- P^r O. Farges, chirurgien digestif, Clichy ;
- P^r A. Feki, chirurgien dentiste, Strasbourg ;
- D^r JM. Herve, chirurgien urologue, Suresnes ;
- P^r B. Jude, hémobioiogiste, Lille ;
- P^r D. Maitrot, neurochirurgien, ancien membre référent de la CNEDIMTS, Strasbourg ;
- P^r M. Marchand, chirurgien cardiaque, Tours ;
- P^r PM. Mertes, anesthésiste-réanimateur, Nancy ;
- P^r C. Partensky, chirurgien digestif, membre référent de la CNEDIMTS, Lyon ;
- D^r J. Percodani, ORL, Toulouse ;
- D^r G. Pouit, chirurgien maxillofacial, Rennes ;
- P^r T. Reix, chirurgien vasculaire, membre de la CNEDIMTS, Amiens ;
- P^r C. de Riberolles, chirurgien cardiaque, Clermont-Ferrand.

À également participé aux réflexions du groupe de travail :

- P^r A. Bernard, chirurgien thoracique, vice-président de la CNEDIMTS, Dijon ;
- P^r P. Cornu, neurochirurgien, Paris .

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la Sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un fabricant.

Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques au début de chaque réunion de groupe et lors de la présentation de la position du groupe de travail en CNEDIMTS et en Commission de la transparence.

Le groupe de travail a été constitué parmi les experts de la HAS et sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées. L'avis du groupe de travail a été validé par chacun de ses membres.

Selon les critères du *Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de la HAS*, aucun expert n'a déclaré avoir de conflit d'intérêts majeur.

GROUPE DE LECTURE

Le groupe de lecture était composé des professionnels suivants :

- P^r JN. Albertini, chirurgien vasculaire, Saint-Étienne ;
- D^r O. André, chirurgien dentiste, Chambéry ;
- D^r S. Bart, urologue, Pontoise ;
- D^r F. Borie, chirurgien digestif, Nîmes ;
- D^r JL. Briard, chirurgien orthopédique, Rouen ;
- P^r A. Cariou, anesthésiste- réanimateur, Paris ;
- P^r C. Court, chirurgien orthopédique, Le Kremlin-Bicêtre ;
- P^r E. Darai, gynécologue-obstétricien, Paris ;
- P^r V. Darrouzet, ORL, Bordeaux ;
- P^r P. Decq, neurochirurgien, Créteil ;
- D^r P. Donzeau-Gouge, chirurgien cardio-vasculaire, Massy ;
- P^r D. Duveau, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, Nantes ;
- D^r C. Espagno, neurochirurgien, Cornebarrieu ;
- D^r Y. Goueffic, chirurgien vasculaire, Nantes ;
- D^r P. Jammet, chirurgien maxillo-faciale, Montpellier ;
- P^r R. Jankowsky, ORL, Nancy ;
- P^r P. Journeau, chirurgien orthopédique, Nancy ;
- P^r J. Lansac, gynécologue-obstétricien, Tours ;
- D^r JL. Lorin, chirurgien digestif, Bourg ;
- P^r E. Martinod, chirurgien thoracique, Bobigny ;
- P^r A. Mejean, chirurgien urologue, Paris ;
- P^r P. Paquis, neurochirurgien, Nice ;
- D^r G. Peuch- Lestrade, chirurgien dentiste, Boulogne ;
- D^r JL. Retournard, anesthésiste-réanimateur, Metz ;
- P^r M. Samama, anesthésiste-réanimateur, Paris ;
- D^r O. Sellal, pharmacien hospitalier, Nantes ;
- D^r M. Sellam, chirurgien général, L'Aigle ;
- P^r JJ. Tuech, chirurgien digestif, Rouen ;
- P^r N. Venissac, chirurgien thoracique, Nice.

Consulté en octobre 2010, le groupe de lecture a été constitué parmi les experts de la HAS et sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées.

Le rapport, une fois finalisé, a été soumis à l'avis de chacun des membres du groupe de lecture. Les réponses et commentaires des membres du groupe de lecture concernant le fond et la forme du travail ont été soumis pour discussion au groupe de travail. Au terme de l'analyse, ceux retenus par le groupe de travail ont été intégrés dans la version finale du rapport.

Contexte

Les hémostatiques chirurgicaux sont indiqués en chirurgie pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes. Leur champ d'utilisation très large et les nombreux facteurs de risque hémorragique liés à la fois au patient et à la chirurgie expliquent les multiples applications hospitalières de ces produits.

En l'absence de stratégie thérapeutique validée, permettant d'orienter le choix du chirurgien vers le produit le plus adapté à chaque situation, la HAS a décidé de se saisir de l'évaluation de ces produits.

Ce travail a évalué de façon transversale les dispositifs médicaux et les médicaments afin de favoriser le bon usage de tous les hémostatiques chirurgicaux, dont le financement est effectué par les prestations d'hospitalisation.

Objectifs et méthode de travail

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'intérêt et la place des hémostatiques dans la stratégie thérapeutique, et de diffuser cette évaluation aux professionnels concernés.

Cette évaluation a porté sur une classe de médicaments à base de fibrinogène et thrombine humains et sur 8 classes de dispositifs médicaux (DM) : à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginate, de cellulose, de collagène, de gélatine (associée ou non à la thrombine) ou de polysaccharides. Les dispositifs de préparation automatisée de fibrine autologue ont également été inclus.

L'évaluation s'est fondée sur les sources d'information suivantes :

- une enquête préliminaire de consommations hospitalières ;
- une revue systématique de la littérature ;
- l'analyse de dossiers déposés par les firmes ;
- le recours à l'expertise des professionnels de santé, réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire dédié au sujet ;
- la consultation d'un groupe de lecture.

Les critères d'évaluation retenus pour mesurer l'impact des hémostatiques ont été le succès de l'hémostase en fonction du temps, le volume des pertes sanguines, le recours aux transfusions sanguines, les complications, les durées d'interventions et d'hospitalisations. Les fuites liquidienne autres que sanguines (air, bile, lymphe, liquide céphalo-rachidien, etc.) n'ont pas été prises en compte dans le contexte de cette évaluation.

Évaluation – Analyse des données de la littérature

Une méta-analyse et 52 études contrôlées randomisées (correspondant à 55 publications) ont été sélectionnées, dont 19 études en chirurgie cardiaque ou vasculaire, 11 en ORL, 5 en chirurgie digestive, 4 en chirurgie rénale, 4 en chirurgie orthopédique, 3 en chirurgie buccale et maxillo-faciale et 1 en gynécologie. Aucun hémostatique chirurgical n'a été évalué dans une étude randomisée en neurochirurgie (en-dehors de la chirurgie du rachis). Cinq autres études ont inclus des patients dans plusieurs types de chirurgies. Environ la moitié des études retenues ont concerné des médicaments dérivés du sang et l'autre moitié des dispositifs médicaux.

Les études disponibles ont principalement évalué les hémostatiques chirurgicaux en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase par rapport aux méthodes conventionnelles seules.

Dix-neuf études ont comparé des hémostatiques chirurgicaux entre eux, mais aucune n'a comparé de produits d'une même classe à l'exception de produits à base de gélatine.

Dans la plupart des études, de nombreux biais potentiels n'ont pas été contrôlés, et les facteurs influençant la gestion de l'hémostase n'ont pas été suffisamment décrits. La transposabilité des résultats des études a également été limitée par l'évolution des techniques et du matériel utilisé, rendant obsolète certaines études. Le niveau de preuve des études a largement varié selon le type de produit et le type de chirurgie. Aucun hémostatique chirurgical n'a été évalué dans une étude randomisée en neurochirurgie. Globalement, peu d'études de méthodologie robuste étaient disponibles. Seuls les médicaments dérivés du sang (colles biologiques et éponge médicamenteuse), certaines colles synthétiques et un DM à base de gélatine associée à la thrombine ont été évalués dans au moins une étude de bon niveau de preuve, par rapport à un traitement contrôle, en chirurgie cardiaque, vasculaire, hépatique, rénale ou orthopédique.

L'effet des hémostatiques a principalement été mesuré en termes de taux de succès de l'hémostase, en fonction du temps et de volume des pertes sanguines per et/ou postopératoires. Ce type de paramètre a été analysé en tant que critère principal dans les études de meilleur niveau de preuve. Néanmoins, quelle que soit la qualité des études, les résultats sur ces critères ont montré une supériorité statistiquement significative du traitement à l'étude en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase par rapport à l'utilisation de ces méthodes seules. Les critères de morbi-mortalité (recours à la transfusion sanguine, récidives hémorragiques, autres complications) et médico-économique (durées d'intervention et d'hospitalisation) ont rarement été mesurés ou au mieux en tant que critère secondaire. Pour ces raisons, les conclusions de la méta-analyse et les résultats des études sur ces paramètres ont été interprétés avec prudence.

Position du groupe de travail

Les experts ont commenté les données disponibles de la littérature, en prenant en compte les problématiques de gestion de l'hémostase dans le contexte particulier lié à chaque type de chirurgie.

Dans toutes les situations étudiées, ils ont estimé que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux, en complément des méthodes conventionnelles, n'apportait qu'une amélioration cliniquement modeste sur la rapidité d'obtention de l'hémostase et la réduction des pertes sanguines par rapport aux méthodes conventionnelles seules.

Les données de la littérature n'ont pas permis de démontrer que l'emploi des hémostatiques chirurgicaux diminuait le recours aux transfusions sanguines ou le pronostic du patient en termes de complications, de reprises chirurgicales ou de mortalité. De même, en l'absence de donnée robuste, il n'a pas été mis en évidence que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux contribuait à la réduction de la durée d'intervention et/ou d'hospitalisation.

Pour décrire la place des hémostatiques chirurgicaux dans la stratégie thérapeutique, le groupe de travail a distingué les différents types de situations pouvant justifier ou non de l'utilisation d'un hémostatique.

Au vu des données scientifiques insuffisantes en termes de morbi-mortalité et de leur expérience clinique, les membres du groupe de travail ont considéré que l'intérêt d'utiliser des hémostatiques chirurgicaux en l'absence de saignement identifié n'était pas démontré. En particulier, aucune donnée de la littérature n'a permis de justifier l'emploi de ces produits en l'absence de saignement pour améliorer la sécurité de l'hémostase au niveau des lignes de sutures vasculaires ou sur une tranche de résection d'un organe plein.

En présence d'un saignement identifié, les experts ont estimé que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux en alternative à une méthode d'hémostase conventionnelle, n'était pas pertinente. L'intérêt de ces produits, dans ce type de situation, reste à démontrer selon le groupe de travail.

Les experts ont considéré que les hémostatiques chirurgicaux pouvaient être utilisés de manière non systématique, en complément des méthodes conventionnelles pour contrôler un saignement. Ils ont souligné que l'intérêt clinique de l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux existait dans un nombre limité de situations. Elles correspondent aux circonstances durant lesquelles la gestion locale de l'hémostase devient critique en raison :

- du caractère incontrôlable du saignement, malgré la mise en œuvre des méthodes d'hémostase chirurgicales conventionnelles adaptées ;
- de l'existence de troubles de l'hémostase induits par l'abondance et/ou la persistance du saignement et nécessitant une prise en charge par voie systémique.

Les hémostatiques chirurgicaux constituent alors un traitement local de l'hémostase, dont l'utilisation ne se justifie qu'en dernière intention en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase.

Plusieurs cas particuliers ont également été distingués par le groupe de travail.

Sur la base de recommandations professionnelles, le recours à des hémostatiques locaux (résorbables) a été conseillé en odontostomatologie chez les patients sous antiagrégant plaquettaire et recommandé en chirurgie bucco-dentaire chez les patients sous AVK.

Selon les experts, dans les dissections aiguës de l'aorte, les colles à base d'aldéhydes ont été considérées comme utiles pour assurer la reconstruction tissulaire en association aux méthodes conventionnelles (pratique consensuelle).

En neurochirurgie, les hémostatiques chirurgicaux sont employés en pratique en complément des méthodes conventionnelles pour contrôler les saignements au niveau du névraxe, en raison de la nécessité absolue d'obtenir une hémostase fiable. Néanmoins, l'absence d'étude de haut niveau de preuve n'a pas permis de définir la place de ces produits dans la stratégie de gestion des moyens d'hémostase, et des études randomisées contrôlées sont attendues pour préciser quels sont les produits les plus utiles et dans quelles situations.

La démonstration de l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales doit faire appel à des études cliniques méthodologiquement bien construites. En l'absence d'étude de bon niveau de preuve disponible ou réalisable, toutes autres situations spécifiques pouvant justifier l'utilisation d'un de ces produits devraient faire l'objet de consensus d'experts.

Concernant le choix des produits à utiliser, les données comparatives ont été insuffisantes pour établir la supériorité d'un hémostatique par rapport à un autre. En l'absence de produit « idéal » et au vu des données disponibles, le groupe de travail n'a pu formuler de stratégie pour privilégier un produit ou une classe d'hémostatique chirurgical.

En l'absence d'étude réalisée spécifiquement dans des populations particulières, comme par exemple les enfants ou les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, il n'a également pas été possible, pour les experts, de préciser quels hémostatiques seraient à privilégier dans ces populations.

Conclusions de la HAS

Le manque d'études de haut niveau de preuves réalisées dans le contexte chirurgical actuel et la pertinence limitée des résultats ont été déplorés. De ce fait, l'évaluation de l'intérêt de ces produits dans la stratégie thérapeutique s'appuie principalement sur l'expertise des professionnels de santé.

En l'état actuel des connaissances et en l'absence d'évaluation satisfaisante du bénéfice/risque dans ces situations, la HAS considère que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux n'est pas recommandée :

- en l'absence de saignement identifié ;
- en présence d'un saignement identifié, en alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase chirurgicale.

Les hémostatiques chirurgicaux ne doivent être considérés que comme des méthodes complémentaires aux techniques conventionnelles d'hémostase. La HAS préconise leur utilisation uniquement en dernière intention dans les situations de recours.

Des cas particuliers, faisant l'objet d'une utilisation consensuelle ou de recommandations de sociétés scientifiques, ont également pu être distingués. Afin de valider l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales, des études cliniques méthodologiquement bien construites devraient être menées.

La revue de la littérature et l'expérience des membres du groupe de travail n'ont pas permis de recommander, dans une situation donnée ou pour une population particulière, un produit ou une classe d'hémostatiques.

Dans un souci de bon usage, un meilleur suivi, avec le recueil des données sur l'exposition aux hémostatiques chirurgicaux dans le dossier médico-chirurgical du patient, devrait être réalisé. Sa mise en place de manière systématique devrait permettre d'éviter une perte d'information utile.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP	Agent antiagrégant plaquettaire
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APPAMED	Syndicat de l'industrie des dispositifs de soins médicaux
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AVK	Antivitamine K
CEC	Circulation extracorporelle
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (ex-CEPP)
CSS	Code de la Sécurité sociale
DM	Dispositif médical
DMIA	Dispositif médical implantable actif
EMA	Agence européenne d'évaluation du médicament
FXIIIa	Facteur XIII activé
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
INR	<i>International normalized ratio</i>
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEEM	Les Entreprises du médicament
LPPR	Liste de produits et prestations remboursables
MDS	Médicament dérivé du sang
NA	Non applicable
ND	Non déterminé
NSN	Nombre de sujets nécessaires
PTFE	Polytétrafluoréthylène
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PEG	Polyéthylène Glycol
PV	Pharmacovigilance
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RCP	Résumé des caractéristiques produits
RR	Risque relatif
SA	Service attendu
SED	Service évaluation des dispositifs
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SR	Service rendu
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
TCA	Temps de céphaline avec activateur
TP	Temps de prothrombine